

© НЕСТЕРОВ Е.Н., ПАНЕВСКАЯ Г.Н., 2000

УДК [616.233+616.24]-07:[616-24-092:612.014.462.8]-07

*Е.Н.Нестеров, Г.Н.Паневская*

## СУРФАКТАНТНАЯ СИСТЕМА ЛЕГКИХ И КОРРЕКЦИЯ ЕЕ НАРУШЕНИЙ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Крымский медицинский университет им. С.И.Георгиевского, г. Симферополь, Украина

LUNG SURFATANT SYSTEM AND CORRECTION OF ITS DAMAGE IN BRONCHIAL AND PULMONARY DISEASES

*E.N.Nesterov, G.N.Panevskaya*

### Summary

Modern data about structure and functions of lung surfactant system (LSS) are discussed in this review. The main chemical components of LSS are phospholipids and surfactant proteins which are specific for lungs; they significantly contribute LSS functioning. Causes and nature of LSS alteration in some acute and chronic diseases are considered. Diffuse acute injuries of LSS are leading mechanism in acute respiratory failure pathogenesis including respiratory distress-syndrome of adults. The most perspective method for correction of surfactant deficient is replasing surfactant therapy with either natural or synthetic surfactant. In some cases it is possible to apply certain non-specific methods and techniques which improve LSS condition.

### Резюме

В обзоре обсуждаются современные данные о структуре и функциях сурфактантной системы легких (ССЛ). Основными химическими компонентами ССЛ являются фосфолипиды и специфические сурфактантные протеины, причем последние играют важную роль в эффективном функционировании ССЛ. Рассматриваются причины и характер альтерации ССЛ при некоторых острых и хронических заболеваниях легких. Диффузные острые повреждения ССЛ – ведущее звено в патогенезе острой дыхательной недостаточности разного генеза, в частности, респираторного дистресс-синдрома взрослых. Наиболее перспективным способом коррекции дефицита сурфактанта является заместительная терапия препаратами естественных и синтетических сурфактантов, особенно при условии их раннего применения. В ряде случаев возможно использование некоторых неспецифических средств и методов, улучшающих состояние ССЛ.

Активное изучение поверхностно-активного вещества (сурфактанта) легких началось около 40 лет назад. К настоящему времени сложилась в главных чертах концепция сурфактантной системы легких (ССЛ) [1,3,19,48,51,53,58]. К ССЛ относятся альвеолоциты 2-го типа (АЛ-2) как единственный источник материала сурфактанта и альвеолярный выстилающий слой (АВС). Последний представлен двумя фазами: а) мономолекулярной пленкой структурированных фосфолипидов (ФЛ) и протеинов, адсорбированных на межфазной границе "жидкость-воздух" и б) гипofазой — слоем жидкости неравномерной толщины, находящейся непосредственно на альвеолярном эпителии. Ряд авторов относят к ССЛ также альвеолярные макрофаги (АМ), участвующие в процессах катаболизма ССЛ [19]. Под сурфактантом легких (СЛ) следует понимать, во-первых, материал поверхностной пленки

АВС, т.е. гетерогенный комплекс ФЛ и белков, а, во-вторых, поверхностно-активную бесклеточную фракцию жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) или экстракта легочной ткани, содержащих указанные компоненты. Определение поверхностной активности (ПА) ЖБАЛ, а также качественное и количественное изучение липидного и белкового компонентов, в сопоставлении с результатами цитологического исследования клеточного осадка ЖБАЛ, позволяют всесторонне оценить состояние ССЛ.

Главной функцией ССЛ является понижение поверхностного натяжения (ПН) в альвеолах при уменьшении транспульмонального давления на выдохе. В отсутствие СЛ альвеолы коллабируют. Вопрос о наличии СЛ в бронхах остается дискуссионным, хотя результаты ряда исследований [25] позволяют ответить на него утвердительно. Не исключено, что



бронхиолярный сурфактант предотвращает коллапс бронхиол.

Фосфолипиды СЛ на 90% состоят из дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ), обладающего наиболее высокой ПА. Среди других поверхностно-активных ФЛ следует упомянуть фосфатидилглицерол (ФГ), который присутствует в минорных количествах только в СЛ, как и некоторые специфические апопротеины (см. ниже).

Фосфолипиды СЛ синтезируются в цистернах эндоплазматической сети в АЛ-2 легкого крысы из экзогенного пальмитата, холина и глицерола со средней скоростью 93 мкг/час [10]. Депонирование ФЛ происходит в осmioфильных пластинчатых тельцах (ОПТ) — секреторных органеллах, являющихся характерной цитологической особенностью АЛ-2. Содержимое ОПТ секретируется на апикальной поверхности АЛ-2 по мерокриноному или по голокринному (в условиях патологии) типу. В гипофазе на границе раздела "жидкость-воздух" формируются из ФЛ и протеинов упорядоченные мембранные структуры тубулярного миеллина (ТМ) и продукты его конверсии (уни- и мультивезикулярные тельца), которые рассматриваются как морфологический аналог СЛ [19].

Процесс секреции с апикальной поверхности АЛ-2 регулируется системой микротрубочек. Существует также базальный, нерегулируемый экзоцитоз СЛ, который наблюдали в экспериментах у крыс после инактивации микротрубочек колхицином, а также под влиянием некоторых экстремальных воздействий [18]. Полагают, что при данном типе секреции возможно проникновение ФЛ в интерстиций, что может вызвать при некоторых условиях фиброз легкого.

Несмотря на ограниченные резервы, ССЛ весьма динамична и быстро обновляется за счет реутилизации в АЛ-2 от 23 до 85% секретированных ФЛ, что соответствует обновлению за 1 час приблизительно 10% интраальвеолярного пула [29,58]. По крайней мере 50% тотального альвеолярного клиренса "отработанного" СЛ обеспечивается альвеолярными макрофагами. Главную роль в ферментативной деградации ДПФХ играет лизосомальная фосфолипаза А2 [58], причем этот процесс прямо связан с ресинтезом ДПФХ путем деацилирования/реацилирования [29]. Взаимодействие между АЛ-2 и АМ в процессах синтеза и деградации СЛ опосредовано гранулоцитарным колониестимулирующим фактором; генетический дефицит последнего приводит к нарушению метаболизма СЛ и развитию альвеолярного протеиноза [57].

Другие пути клиренса до конца не ясны. По данным изотопного исследования, через дыхательные пути выделяется не более 7% от введенной интра трахеально (и/т) дозы ДПФХ. Допускается, что определенная часть малоактивных ФЛ может попадать из просвета альвеол в интерстиций легкого и далее в лимфу [35].

Наряду с ФЛ, большое внимание уделяется в последнее время изучению апопротеидов СЛ. Хотя по-

следние составляют не более 1–10% в липидных экстрактах СЛ, сурфактантные протеины (СП) играют чрезвычайно важную роль в функционировании и структурном оформлении ССЛ.

Функционально все СП разделены на 2 группы: гидрофильные (СП-А и СП-Д), которые поддерживают гомеостаз ФЛ и участвуют в механизмах неспецифической защиты, и гидрофобные (СП-В и СП-С), имеющие отношение к поверхностно-активным свойствам СЛ. Гидрофильные СП-А и СП-Д (мол. масса 28–36 кДа) относятся к коллагеноподобным белкам-коллектинам или  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым лектинам млекопитающих и имеют в составе молекулы полипептидные цепи, формирующие спиральные триплеты и альфа-спиральные пучки [49]. Поглощение СП-А альвеолцитами опосредовано специфическим мембранным рецептором wr-55 и происходит независимо от усвоения ФЛ по типу рецепторного эндоцитоза [54]. В опытах на крысах показано зависимое от времени включение и/т введенных ФЛ и СП-А в фракции ОПТ и микросом. Так как СП-А синтезируется исключительно в АЛ-2, его определение в ЖБАЛ дает представление об уровне секреции материала СЛ. Так, если у здоровых волонтеров содержание СП-А составляет  $4,0 \pm 0,3$  мкг/мл, то в легочном трансплантате через 272 дня после операции — только  $0,87 \pm 0,14$  мкг/мл [36].

Первичная структура гидрофобных СП-В и СП-С (мол. масса 5–18 и 3–6 кДа, соответственно) представлена двумя полипептидными цепями, связанными ковалентно дисульфидными "мостиками". Особенностью молекулы СП-С — чрезвычайно гидрофобного полипептида — является наличие в ее составе двух пальмитиновых групп, соединенных тиоэфирными связями, и альфа-спиралей, как у СП-А [39].

Многие стороны метаболизма ССЛ регулируются с участием СП. Связывание молекул СП-А с мембраной АЛ-2 тормозит секрецию ФЛ и усиливает их поглощение в клеточной культуре [24]. Наряду с этим СП-А легко взаимодействует с липидами в модельных системах и активирует  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую агрегацию липосом и образование ТМ и поверхностной пленки СЛ. Как СП-А, так и СП-В и СП-С ускоряют перенос ФЛ к интерфазе "жидкость-воздух" и их "встраивание" в монослой; при этом молекулы СП-А располагаются по сторонам ТМ, ориентируя липидные слои таким образом, что они оказываются точно на границе раздела фаз. В этом процессе СП-В выступает как дестабилизатор, освобождая в нужный момент ФЛ тубулярного миеллина, которые "расстилаются" по поверхности раздела, формируя монослой [53]. Значение СП-В для функции ССЛ иллюстрируют опыты на трансгенных мышах: элиминация гена СП-В дает у гомозиготов летальный фенотип с нерасправленными легкими и первичным ателектазом. В легких таких животных АЛ-2 не содержат ОПТ, а материал АВС состоит из структурно не оформленных ФЛ, не образующих ТМ. Таким обра-



зом, наследственный дефицит СП-В ассоциируется с потерей ТМ и ОПТ [57].

Большинство данных о роли СП как факторов неспецифической защиты легких получены в опытах с модельными системами и клеточными культурами. Полагают [33], что СП-А и СП-Д, как и другие лектины, могут связываться с водорастворимыми гликопротеинами различных поллютантов и бактериальными липополисахаридами. Последующее удаление и (или) разрушение связанных потенциальных аллергенов и эндотоксинов осуществляется АМ, имеющими рецепторы к коллектинам. Кроме того, СП-А регулируют некоторые функции АМ, в частности, активируют фагоцитоз, хемотаксис и продукцию активного  $O_2$  и цитокинов. Предполагается, что СП-А и СП-Д в составе сурфактанта играют роль первой линии защиты легких от антигенов, наряду с иммуноглобулинами и мукоцилиарной системой бронхов.

### Сурфактантная система и патология легких

Повреждения ССЛ сравнительно редко являются первичными, как, например, это имеет место при синдроме дыхательных расстройств новорожденных, обусловленном структурно-биохимической незрелостью легких и ССЛ. В подавляющем большинстве случаев альтерация ССЛ опосредована различными патологическими процессами в легких: гипоперфузией (шок, тромбоз, эмболия и т.д.), неадекватной вентилацией, а также вызывается действием эндо- и экзотоксинов и метаболитов, лучевой энергии, озона, расстройствами питания и нервной регуляции и др. факторами [3,21,34,37,47]. В результате подавляется внутриклеточный обмен СЛ, т.е. процессы синтеза и (или) секреции, либо происходит инактивация внеклеточного СЛ, либо и то и другое вместе.

Дисфункции ССЛ сами по себе нередко выступают как причина так называемых сурфактантозависимых патологических процессов в легких или "сурфактантопатий" (очаги микроателектаза и вздутия, альвеолярный и интерстициальный отек, геморрагии, формирование гиалиновых мембран, уменьшение растяжимости легких). При этом диффузные островозникающие повреждения ССЛ рассматриваются как важное звено в патогенезе острой дыхательной недостаточности (ОДН), в том числе респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ).

Развитие РДСВ обусловлено острым диффузным поражением альвеолярно-капиллярного барьера и ССЛ и сопровождается формированием диссеминированных мелкоочаговых ателектазов, некардиогенным отеком легких, артериальной гипоксемией и прогрессирующей ОДН.

РДСВ — мультифакторная патология, причем среди наиболее частых ее причин фигурируют: сепсис, сочетанная и черепно-мозговая травмы, массивная кровопотеря, термические ожоги, легочные генерализованные инфекции и др. [45,50]. Альтерация ССЛ

объясняется гипоперфузией легких вследствие сладжа и тромбоза микрососудов, а также деструкцией внеклеточного компонента СЛ лецитиназами бактерий [37], переокислением ФЛ. Большое значение имеет инактивация альвеолярного СЛ плазменными белками отечной жидкости, особенно  $\alpha$ -глобулином, фибрином и гемоглобином, концентрация которых многократно возрастает. Роль плазменных белков в подавлении активности альвеолярного СЛ подтверждается результатами шейной и, отчасти, поддиафрагмальной ваготомии (одна из экспериментальных моделей РДСВ): несмотря на увеличение уровня секреции СЛ, происходит снижение ПА и комплайенса легких [12,26]. При этом белковые молекулы замещают молекулы ФЛ в монослой сурфактанта при низком поверхностном давлении [41]. Вследствие этого содержание ФЛ по отношению к белку снижается в 10 раз, в их составе уменьшается доля ДПФХ и ФГ, а содержание фосфатидилинозитола и лизофосфатидилхолина, напротив, возрастает. Кроме того, значительно уменьшается содержание СП-А и СП-В и снижается ПА жидкости БАЛ (ПНмин повышается до 25–35 мН/м) [45].

Изменяется также надмолекулярная организация СЛ: происходит ускорение конверсии крупноагрегатной, поверхностно-активной субфракции СЛ в мелкоагрегатную, поверхностно-неактивную. Величина соотношения между ними коррелирует с тяжестью ОДН [45]. Морфологически наблюдается утрата пластинчатой структуры ОПТ, смещение с поверхности раздела осмиофильного слоя СЛ, который оказывается в отечной жидкости альвеол в виде решетчатых структур [5].

У некоторых больных, умерших при явлениях ОДН в связи с черепно-мозговой травмой, геморрагическим шоком, мозговым инсультом, наблюдалось снижение ПА не только в ЖБАЛ, но и в водно-солевых экстрактах ткани предварительно промытых легких [12]. Эти данные указывают на истощение как вне-, так и внутриклеточных резервов СЛ, по-видимому, вследствие подавления синтеза и секреции или инактивации.

Состояние ССЛ при острых и хронических неспецифических заболеваниях легких является предметом сравнительно немногочисленных исследований. Сообщается о резком снижении ПА, а также содержания ДПФХ и концентрации СП-А (с поправкой на степень разведения жидкости) в трахеальных аспиратах у детей, больных бронхослитом, по сравнению с соответствующими показателями у здоровых детей [27]. У детей, умерших от стафилококковой пневмонии, обнаружены патоморфологические изменения легких, характерные для дефицита СЛ, которые авторы связывают с инактивацией альвеолярного сурфактанта [22]. Ранее [10,11], было показано, что при подострой и хронической формах экспериментальной пневмонии, а также в фрагментах легких, резецированных у больных гнойно-деструктивными неспеци-



фическими заболеваниями, очень низкая ПА экстрактов легких отмечалась в окружности очагов нагноения, в участках карнификации, фиброателектаза, межочного пневмосклероза. Вместе с тем, несмотря на низкую ПА, содержание ФЛ увеличивается главным образом за счет поверхностно-неактивных фракций (в частности, фосфатидилэтаноламина), что, по-видимому, связано с деструкцией клеток и тканей и высвобождением тканевых липидов с более низкой, чем ФЛ сурфактанта, поверхностной активностью.

Роль изменений ССЛ в патогенезе бронхообструктивных заболеваний оценивается противоречиво. При бронхиальной астме и связанном с нею острым вздутии легких отмечается, как правило, накопление избытка ФЛ сурфактанта в альвеолах и повышение активности ССЛ, что может быть обусловлено развитием гипервентиляции у больных астмой [15]. Кроме того, ряд авторов отмечают угнетение системы катаболизма СЛ (так называемая антисурфактантная система). Полагают, что постоянная высокая ПА сурфактанта препятствует спадению альвеол на выдохе и способствует их чрезмерному расширению. По-видимому, указанный механизм имеет место при гипертрофии и остром компенсаторном вздутии легкого, а также при некоторых экспериментальных моделях эмфиземы. Однако, поскольку степень растяжения альвеол лимитируется в основном фиброзно-миоэластическим каркасом альвеол, то дальнейшая трансформация гипертрофии или вздутия легкого в типичную обструктивную эмфизему (особенно в условиях хронического воспаления) связана главным образом с ферментативной деструкцией фибриллярных элементов стенок ацинуса [30]. В участках морфологически верифицированной эмфиземы (с характерной редукцией капиллярного русла и микросклерозом стенок ацинуса) наблюдается, как правило, низкая ПА и уменьшение содержания ФЛ сурфактанта [11].

Избыточное накопление ФЛ сурфактанта в альвеолах далеко не всегда сопровождается повышением ПА. Известны патологические процессы, возникающие на фоне усиления секреции СЛ при одновременном подавлении его эвакуации и модификации надмолекулярной структуры поверхностной пленки ФЛ [19,56]. Описанная ситуация встречается при эндогенной липоидной пневмонии, легочном альвеолярном протеинозе, силикозе легких, экспериментальном блеомициновом пневмофиброзе. Например, при экспериментальном силикозе поток ФЛ из внутриклеточного пула возрастает в 13 раз, а элиминация ФЛ из внеклеточного пула — только в 5 раз [40]. Вследствие этого увеличивается количество "ожиревших" АМ и продуктов их разрушения, содержащих малоактивные подтипы СЛ. При аллергическом пневмоните, идиопатическом легочном фиброзе и саркоидозе в составе ЖБАЛ уменьшено содержание крупноагрегатных субфракций СЛ, а также ДПФХ и ФГ, что вызывает понижение ПА сурфактанта, хотя

количество и состав общих ФЛ и белка СЛ не претерпевают заметных изменений [32].

Вместе с тем у больных идиопатическим пневмофиброзом и интерстициальным пневмонитом отмечается значительное повышение концентрации СП-Д в сыворотке крови, но не в ЖБАЛ, где она остается неизменной [38]. Значение этого феномена еще не получило объяснения.

### **Коррекция дефицита сурфактанта в эксперименте и клинике**

Естественные адаптационные возможности ССЛ (выраженная способность АЛ-2 к регенерации и их сравнительно высокая резистентность к острым повреждениям) могут быть дополнены методами искусственной коррекции, которые стали привлекать в последнее время пристальное внимание патологов и клиницистов.

Наиболее перспективным способом улучшения свойств и функций ССЛ является заместительная терапия препаратами экзогенного сурфактанта (ЭС). В качестве последнего используются нативные или модифицированные сурфактанты, выделяемые из альвеолярного лаважа легких крупного рогатого скота или свиней, а также синтетические липидные композиции, содержащие насыщенные лецитин-ДПФХ. Необходимыми компонентами современных ЭС являются сурфактантные протеины, особенно СП-В и СП-С [39]. Биотехнологические методы позволяют получать рекомбинантные протеины в необходимых количествах и использовать их для составления различных модификаций ЭС [52,55].

Как было показано в ряде экспериментов [2,7], препараты ЭС, введенные в дыхательные пути в виде трахеальных инстилляций или аэрозолей, могут оставаться в легких от 14 до 60–80 часов, в зависимости от темпов клиренса; они быстро включаются в метаболизм, существенно улучшают растяжимость легких и газообмен. Отмечено повышение уровня ПА в легких животных, подвергнутых предварительно воздействию гипоксической гипоксии или ингаляционных анестетиков. Происходило восстановление структуры ОПТ в АЛ-2 и монослоя СЛ на границе "жидкость–воздух", а также появлялись признаки активизации ресинтеза ФЛ в альвеолоцитах за счет липидов, присутствующих на альвеолярной поверхности [2].

В последнее время коммерческие препараты ЭС ("Альвеофакт", "Экзосурф", "Сукрим", "Куросурф" и др.) все чаще применяются в неонатологии для лечения синдрома дыхательной недостаточности новорожденных [6]. Имеются данные об использовании указанных препаратов, а также негативных сурфактантов, получаемых из гомогенатов легочной ткани или из ЖБАЛ бычьих легких, для заместительной терапии экспериментальных моделей РДСВ [17,46,53]. Так, для лечения отека легких, вызванного и/т инстилляцией раствора соляной кислоты, был приме-



нен бронхоальвеолярный лаваж с последующим эндобронхиальным введением суспензии ЭС. Уже через 15–40 минут отмечено существенное повышение  $\text{PaO}_2$ , а через сутки происходила полная нормализация клинических и рентгенологических признаков и восстановление показателей газообмена [17,43]. Подчеркивается, что подобная терапия наиболее эффективна, если применяется непосредственно при появлении первых признаков отека легких [31].

Попытки заместительной терапии РДСВ в клинике оказались не столь успешными, как в экспериментах, по-видимому, из-за наличия в легких больных пролиферативно-деструктивных изменений. Рекомендуется возможно более раннее применение достаточных больших доз препаратов ЭС (более 300 мг/кг массы тела). Однако высокая стоимость последних (ок. 70–100 тыс. долл. США) существенно ограничивает их широкое использование в терапии РДСВ [42,44].

В этой связи весьма перспективным является предложенный недавно способ аутосурфактантной терапии ОДН [20]. Аутосурфактант — жидкая бесклеточная поверхностно-активная, обогащенная ФЛ стерильная фракция субсегментарного бронхоальвеолярного смыва, взятого у больного перед или во время любой операции из здорового легкого. Интрабронхиальное введение препарата в послеоперационном периоде предупреждает развитие ОДН и приводит к заметному увеличению дыхательного объема и растяжимости легких.

Кроме заместительной сурфактантной терапии, восполнение дефицита СЛ может быть достигнуто использованием ряда фармакологических препаратов, основу которых составляют естественные регуляторы метаболизма ССЛ, как, например,  $\beta$ -адренергические и холинергические стимуляторы, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны и др. [58]. Прямое или опосредованное корригирующее воздействие на ССЛ оказывают антиоксиданты и антигипоксанты, некоторые природные биологически активные вещества, активизирующие метаболизм клеток и их регенераторные потенции.

Среди синтетических стимуляторов продукции СЛ, предложенных сравнительно недавно, следует назвать амброксол (ласольван), под влиянием которого увеличиваются синтез и секреция СЛ. Структурным отражением этих процессов является ускоренное формирование ОПТ в АЛ-2, учащение цитологически выявляемых картин экзоцитоза в последних, а также повышение функциональной активности АМ [4]. Клинические испытания подтвердили хорошие мукорегуляторные свойства амброксола, положительно влияющие на течение хронического бронхита, бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни и послеоперационных бронхолегочных осложнений [16,23,28].

В экспериментах показана возможность влияния на метаболизм липидов СЛ ряда биологически активных веществ растительного происхождения, обладающих поверхностно-активными и антиокислительными свойствами, в частности, экстракта солодки уральской

[12]. Сурфактантоподобным действием в витальных опытах и в экспериментах на животных обладают масло эвкалипта [60] и лаванды (включая нефенольную фракцию последнего — линалилацетат) [14]. Высказывается предположение, что молекулы эфирных масел могут "встраиваться" в мономолекулярный слой СЛ, повышая его поверхностную активность [60].

Свойствами ускорять процессы дифференцировки и стимулировать липидообразующую функцию АЛ-2 обладают препараты глюкокортикоидов [48]. В этой связи заслуживает внимания опыт их применения в комплексном предоперационном лечении больных с сегментарными нагноительными процессами в легких. При этом парентеральное введение глюкокортикоидов сочеталось с одновременной гальванизацией грудной клетки (метод внутриорганного электрофореза) [8]. В резецированных фрагментах легких отмечалась высокая ПА экстрактов легочной ткани, несмотря на сохранение остаточных воспалительно-склеротических изменений [10].

Имеются также данные о корригирующем влиянии на СЛ гальванического тока низкой плотности (0,05 мА/см<sup>2</sup>), который применяли на область проекции грудной клетки у кроликов с экспериментальной пневмонией [13]. По результатам опытов отмечалось уменьшение воспалительной инфильтрации легочной ткани и повышение ПА экстрактов легких, а также активация биосинтеза СЛ за счет включения неэстерифицированных жирных кислот в метаболизм ССЛ. Данный эффект опосредован, по-видимому, неспецифическим действием гальванизации, которая, как известно, тормозит воспаление и активирует процессы регенерации.

Обобщая данные литературы в отношении перспектив корригирующих воздействий на ССЛ, следует подчеркнуть успехи заместительной сурфактантной терапии в клинической неонатологии. Что касается средств и методов коррекции эндогенного СЛ, то их использование в клинике пока ограничено, поскольку механизм их действия не всегда ясен, а эффективность и показания к применению нуждаются в дополнительном изучении и экспериментальном обосновании.

Тем не менее наши знания о природе и свойствах сурфактанта, открытого более 40 лет назад, быстро увеличиваются и можно надеяться, что в будущем станет возможным выявлять тонкие метаболические функции легких и внедрить методы рационального управления системой легочного сурфактанта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В. Сурфактант легких. — Киев: Здоровье, 1981.
2. Горчаков В.Ю., Булат И.А. Коррекция сурфактантной системы легкого введением экзогенных сурфактантов // Сурфактантная и антисурфактантная системы легкого. — Ялта, 1991. — С.20–21.
3. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. — М.: Медицина, 1987.



4. Ерохин В.В., Филиппенко Л.М., Давыдов А.П. Коррекция нарушений сурфактантной системы с помощью амброксола // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й. — Киев, 1990. — № 891.
5. Есипова И.К., Харченко Н.М., Владимирова А.А., Бойкова С.П. К патологической анатомии шокового легкого // Арх. пат.—1982.— Т.44, № 8.— С.43–47.
6. Загоруйко А.К., Биркин А.А., Новиков Н.Ю. Сурфактантная система легких и заместительная сурфактантная терапия.— Симферополь: Крым. мед. ин-т, 1995.
7. Загоруйко А.К., Новиков Н.Ю. Протекторные свойства препарата естественного сурфактанта "Сукрим" при ингаляционном наркозе в эксперименте // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.—Новосибирск, 1996.— № 1723.
8. Лаврентьев Ю.А., Паневская Г.Н., Алейников В.Ф. и др. 10-летний опыт применения внутриорганного электрофореза в пульмонологии // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й.— Челябинск, 1991.— №1036.
9. Неводник В.Н., Коцарев О.С., Бельский И.В. Антисурфактантная система легких // Пат. физиол.— 1985.— № 4.— С.86–89.
10. Нестеров Е.Н. Состояние сурфактанта и роль его изменений в патогенезе некоторых заболеваний легких // Сурфактантная система легких в норме и патологии.— Киев: Наукова Думка, 1983.— С.91–97.
11. Нестеров Е.Н., Паневская Г.Н., Кобозев Г.В. и др. // Актуальные вопросы патологической анатомии.— Харьков, 1990.— С.158–160.
12. Палагина М.Б., Хасина М.А., Бездетко Г.Н., Гельцер Б.И. Использование антиоксидантных растительных препаратов при лучевом поражении сурфактанта легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.— Новосибирск, 1996.— № 1729.
13. Паневская Г.Н., Ярош А.М., Гуз С.Я. и др. Влияние гальванического тока на состояние легких и состав липидов крови при воспалении легких в эксперименте // Вопр. курортол.— 1986.— № 3.— С.4–6.
14. Паневская Г.Н., Нестеров Е.Н., Еременко А.Е. Действие биологически активных веществ растительного происхождения на сурфактант легких // Эфирные масла и их использование в здравоохранении и народном хозяйстве.— Ялта, 1988.— С.9–10.
15. Паневская Г.Н., Нестеров Е.Н., Быховец Г.Н. и др. Поверхностная активность эндобронхиальных смывов больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой // Климатические и преформированные физические факторы в профилактике и реабилитации больных бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.— М., 1989.— С.215–216.
16. Паневская Г.Н., Селиванова К.Ф., Пономаренко Л.П., Нестеров Е.Н. Эффективность применения муколитика ласольвана в терапии больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.— Новосибирск, 1996.— № 1979.
17. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волков В.А. и др. Лечение синдрома дыхательных расстройств у собак различными препаратами сурфактанта из легкого быка // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 1697.
18. Романова Л.К. Особенности секреции альвеолярного сурфактанта в интактном и регенерирующем легком крыс при действии колхицина // Бюл. экспер. биол.— 1980.— Т.89, № 7.— С.21–25.
19. Романова Л.К. Особенности ультраструктурной организации сурфактантной системы легкого в норме и при действии некоторых патогенных факторов // Вестн. АМН СССР.— 1983.— № 11.— С.44–53.
20. Романова Л.К., Лебедева Р.Н., Мустафин А.Х. Аутосурфактантотерапия для лечения острой дыхательной недостаточности // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 1698.
21. Савицкая К.И. Ферменты, продуцируемые условно-патогенными бактериями, и сурфактантная система легких // Там же.— № 1700.
22. Федорова Л.М., Аверьянов П.Ф. Состояние сурфактантной системы легких при острых пневмониях у детей // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— №885.
23. Чучалин А.Г., Солопов В.Н., Колганова Н.А., Плиско Л.Ф. Влияние ласольвана на реологические свойства мокроты // Клин. мед.—1987.— Т.65, № 3.— С.52–54.
24. Benson B. Surfactant proteins // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.1.— P.37–38.
25. Bernhard W. et al. Bronchial surfactant: phospholipids classes and phosphatidylcholine molecular species as indicators of its alveolar origin // Ibid.— Suppl.3.— P.6–7.
26. Berry D., Ikegami M., Jobe A. Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits // J. Appl. Physiol.— 1986.— Vol.61, № 5.— P.1741–1748.
27. Dargaville P.A., McDougall P.N., South M. Surfactant abnormalities in severe viral bronchiolitis // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.20.
28. Ericssen C.H., Inhasz I., Johanson E., Mossberg B. Ambroxol and simple chronic bronchitis // Respiration.— 1987.— Vol.51.— Suppl.1.— P.33–36.
29. Fisher A.B., Dodia C. Roles of phospholipase A2 enzymes in synthesis and degradation of lung dipalmitylphosphatidylcholine // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.29–30.
30. Foster J.A., Curtiss S.W. The regulation of lung elastin synthesis // Am. J. Physiol.— 1990.— Vol.259.— P.L13–L23.
31. Gadek J.E., Gregory I.M., Hyers I.M. et al. Patterns of important improvement of gas exchange during treatment of patients with the adult respiratory distress with a bovine derived surfactant // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.36–37.
32. Gunter A., Schmidt R., Meier U. et al. Alterations of biochemical and biophysical surfactant properties in interstitial lung diseases // Ibid.— P.46.
33. Haagsma H.P. SP-A and lung defence // Ibid.— P.50–53.
34. Hachida M., Koynagi H. Increasing surfactant and protein contents in alveolar lumen after lung preservation // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg.— 1990.—Vol.38, № 9.— P.30–34.
35. Hills B.A., Bulter B.D., Drake R.E. Surfactants identified in lung lymph and their ability to act as adhesives // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol.58, № 2.— P.514–420.
36. Hohlfield J., Tshorn H., Tiryaki E. et al. Surfactant protein A (SP-A) alterations in bronchoalveolar lavage of lung transplant patients // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.59–61.
37. Holm B.A., Keicher L., Liu M. et al. Inhibition of pulmonary surfactant function by phospholipases // J. Appl. Physiol.— 1991.— Vol.71, № 1.— P.317–321.
38. Honda Y., Kuroki Y., Matsuura E. et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and BAL fluids from patients with lung diseases // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.—1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.61.
39. Johansson J., Gustafsson M., Robertson B., Jorntvoll H. Structure and function of SP-B, SP-C and synthetic peptide analogs // Ibid.— P.67.
40. Kawada H., Horiuchi T., Shannon J.M. Alveolar type 2 cells, surfactant protein A and the phospholipid components of surfactant in acute silicosis in the rat // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140.— P.460–470.
41. Keogh K.M., Parsons C.S., Phang P.T., Tweeddale C.S. Interactions between plasma proteins and pulmonary surfactant // Can. J. Physiol. Pharmacol.— 1988.— Vol.66, № 9.— P.1166–1173.
42. Kobayashi T., Tashiro K. et al. Experimental experiences with exogenous surfactant in animals with respiratory distress syndrome // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.71.



43. Kullander J., Eijking E.P., Gonmers D. et al. Bronchoalveolar lavage (BAL) with a diluted surfactant suspension improves gas exchange after HCl aspiration in rats // *Eur. Respir. Rev.*— 1992.— Vol.9.— P.226.
44. Lachmann P., Van Daal C.J. Adult respiratory distress syndrome: Animal models // *Pulmonary Surfactant: from Molecular Biology to Clinical Practice* / Eds. B.Robertson et al.— Amsterdam: Elsevier Science Publ., 1992.— P.23–31.
45. Lewis J. Diagnosis of surfactant disturbances in ARDS // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.76–78.
46. Longmore W.J., Moxley M.A., Gregory I.J. et al. Characteristics of surfactant from patients before and after surfactant repletion with different etiologies of acute respiratory distress syndrome // *Ibid.*— P.79.
47. Oosting R.S., van Greevenbroek M.M.J., Verhoff J et al. Structural and functional changes of surfactant protein A induced by ozone // *Am. J. Physiol.*—1991.—Vol.261 (Lung Cell. Mol. Physiol.), № 5.— P.L77–L83.
48. Post M., van Golde L.M.G. Metabolic and developmental aspects of the pulmonary surfactant system // *Biochem. Biophys. Acta: Rev. Biomembr.*— 1988.— Vol.947. (MR 17), № 2.— P.249–286.
49. Reid K.B.M., Lauson P., Hoppe H.J. et al. Human and bovine lung surfactant protein D: cloning, expression and functional studies involving the binding to allergens and receptors // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.96–98.
50. Riede U.N., Mittermayer Ch. Pathologic basis of the shock induced respiratory insufficiency (Shock Lung, ARDS) // *Anaest. Reanim.*— 1984.— Bd9, № 3.— P.129–139.
51. Scarpelly E.M. The surfactant system and an exploration of the symbols // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.1.— P.135–139.
52. Schafer K.P. A new recombinant joining surfactant and biotechnology // *Ibid.*— P.141–151.
53. Smith B.T. Surfactant research: conclusions and perspectives for the future // *Ibid.*— P.3–5.
54. Stevens P.A., Wissel H., Loonam A.C. et al. The interaction of SP-A and its type 2 cells surface binding protein BP-55. Its role in surfactant endocytosis and recycling // *Ibid.*— Suppl.3.— P.118–119.
55. Tanaka Y., Takai T., Aida T. et al. Development of synthetic lung surfactant // *J. Lipid. Res.*— 1986.—Vol.27, № 5.— P.475–485.
56. Veldhuisen R., Ito Y., Bartlett A. et al. In vivo and in vitro aggregate conversion of rabbit surfactant obtained from normal and injured lungs // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.125.
57. Whitsett J.A., Korfagen T.R., Glasser S.W. et al. Transgenic models of surfactant homeostasis // *Ibid.*— P.133–134.
58. Wright J.P., Dobbs L.G. Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance // *Ann. Rev. Physiol.*— 1991.— Vol.53.— P.395–414.
59. Young S.L., Wright J.R., Clements J.A. Cellular uptake and processing of surfactant lipids and apoprotein SP-A by rat lungs // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol.66, № 3.— P.1336–1342.
60. Zanker K.S., Tolle W., Blumel G., Probst J. Evaluation of surfactant-like effects of commonly used remedies for colds // *Respiration.*— 1986.— Vol.39, № 3.— P.150–157.

Поступила 25.05.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-008.4-08:614.84542

В.А.Добрых, Л.Г.Гонохова, В.Ю.Тарасевич, С.В.Пичугина,  
А.Ф.Махинова, В.А.Рябкова

## ВЛИЯНИЕ ДЫМА ЛЕСНЫХ ПОЖАРОВ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### AN INFLUENCE OF SMOKE FROM WOOD FIRE ON RESPIRATORY DISEASES COURSE

V.A.Dobrykh, L.G.Gonokhova, V.Yu.Tarasevich, S.V.Pichugina, A.F.Makhinova, V.A.Ryabkova

#### Summary

In 1998 wood fire in the Far East lasted from July to November and seized the territory of 2.1 million of hectares. More than 1 million of residents have undergone to an influence of smoke from burning wood for long time. Though the mortality and morbidity from respiratory diseases did not increase in 1998, the authors revealed a number of quantitative changes in the course of principal respiratory diseases in the period of the smoke influence.

Hospitalization of patients with pneumonia in Khabarovsk and Komsomolsk hospitals increased by 20–30%. This disease run more severe compared with the same period of 1997. Bilateral lung injury and dry cough were observed more often. A peculiar bronchopneumopathy with breathlessness, dry cough, crackles and wheezing on auscultation, bilateral bronchial wall thickening on chest radiography, absence of fever and intoxication, high efficacy of glucocorticosteroids and bronchodilators was noted in children aged 5–13 years.

In 191 adult patients with lung obstructive disease the effect of traditional complex therapy was reliably worse assessed by the FEV<sub>1</sub> dynamics. The increase of atmospheric CO concentration more than 3 mg/m<sup>3</sup> was accom-